

Studi In Silico: Potensi Antiadhesi Senyawa *Flavonoid* Kelopak Bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa*) dalam Berikatan dengan Protein Adhesin GbpA *Vibrio cholerae*

Ariel Brilliant Islami, Arif Yahya*, Reza Hakim
Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang
Email : arilbrilliant24@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan: Kelopak bunga Rosella memiliki berbagai senyawa aktif yang berperan sebagai antibakteri. Pada penelitian terbaru ditemukan bahwa kelopak bunga Rosella memiliki potensi antiadhesi sebagai terapi suportif antibakteri. Namun secara spesifik belum diketahui senyawa aktif mana yang dapat digunakan sebagai agen antiadhesi. Oleh sebab itu, perlu penelitian *in silico* mengenai senyawa aktif kelopak bunga Rosella sebagai agen antiadhesi.

Metode: Penambatan senyawa aktif *flavonoid* kelopak bunga Rosella terhadap protein target GbpA *Vibrio cholerae* dievaluasi dari nilai energi ikatan bebas, konstanta inhibisi, interkasi permukaan, dan residu asam amino secara *in silico* menggunakan *docking server* dengan *fluoroquinolone ciprofloxacin* sebagai kontrol.

Hasil: Senyawa aktif Quercetin-3-rutinoside memiliki nilai afinitas yang terbaik dibanding senyawa lainnya dalam berikatan dengan protein target GbpA. Quercetin-3-rutinoside memiliki nilai energi ikatan bebas dan konstanta inhibisi yang terkecil melebihi kontrol dan senyawa lain. Nilai interaksi permukaan terbesar juga dimiliki oleh senyawa aktif Quercetin-3-rutinoside. Jumlah residu asam amino terbanyak diketahui milik senyawa 5-Caffeoylquinic acid dengan jumlah 10 residu asam amino dan 6 diantaranya merupakan residu yang sama dengan kontrol.

Kesimpulan: Senyawa aktif kelopak bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa*) diprediksi memiliki potensi antiadhesi lebih baik dari kontrol dengan cara berikatan pada protein target GbpA *Vibrio cholerae*.

Kata Kunci : *Antiadhesi, Hibiscus sabdariffa, In silico*

In Silico Study: Antiadhesion Potential of *Flavonoid* Active Compound Rosella Calyx (*Hibiscus sabdariffa*) by Bonded with Adhesion Protein GbpA *Vibrio cholerae*

Ariel Brilliant Islami, Arif Yahya*, Reza Hakim
Faculty of Medicine University of Islam Malang
Email : arilbrilliant24@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: Rosella calyx have various active compounds that act as antibacterials. In a recent study it was found that Rosella calyx have antiadhesion potential as antibacterial supportive therapy. However, it is not specifically known which active compounds can be used as antiadhesion agents. Therefore, it is necessary to research *in silico* regarding the active compound of Rosella calyx as an antiadhesion agent.

Method: The docking of the active compound flavonoids Rosella flower to the target protein GbpA *Vibrio cholerae* was evaluated from the value of free bond energy, inhibition constants, surface interactions, and amino acid residues by *in silico* studies using docking servers with *fluoroquinolone ciprofloxacin* as a control.

Result: The active compound *Quercetin-3-Rutinoside* has the best affinity value compared to other compounds in binding to the GbpA target protein. *Quercetin-3-Rutinoside* has the smallest value of free bond energy and inhibition constant than control and other compounds. The highest surface interaction value is also owned by the active compound *Quercetin-3-Rutinoside*. The highest number of amino acid residues is owned by the 5-*Caffeoylquinic acid* compound with 10 amino acid residues and 6 of them are the same residues as the control.

Conclusion: The active compound of Rosella flower (*Hibiscus sabdariffa*) is predicted to have better antiadhesion potential than control in binding to the target protein GbpA *Vibrio cholerae*.

Keyword: *Antiadhesion, Hibiscus sabdariffa, in silico*

*Correspondence:

Arif Yahya

Faculty of Medicine, University of Islam Malang

Address: Jl MT Haryono 193 Malang City, East Java Indonesia, 65145

Email: cakyahu@yahoo.com

PENDAHULUAN

Penyakit Kolera disebabkan oleh bakteri Gram negatif yang motil bernama *Vibrio cholerae* termasuk anggota family *Vibrionaceae* yang umumnya terdapat pada ekosistem perairan dan dapat ditransmisi melalui makanan seafood dan air minum^[1]. Endemik kolera pernah terjadi di lebih dari 50 negara dan menyebabkan epidemi skala besar. Sejak 1817, tujuh pandemi kolera telah menyebar dari Asia ke sebagian besar dunia. Pandemi ketujuh dimulai di Indonesia pada tahun 1961 dan menyebar melalui Asia ke Afrika, Eropa, dan Amerika Latin mempengaruhi 3–5 juta orang setiap tahun, menewaskan 120.000 orang. WHO memperkirakan bahwa 3–5 juta kasus terjadi per tahun. Penyakit diare termasuk kolera adalah penyebab utama kedua kematian di seluruh dunia pada anak-anak di bawah 5 tahun, dan merupakan salah satu penyebab utama morbiditas^[2].

Patogenesis penyakit diare akibat infeksi bakteri, secara umum berawal dari fase adhesi pada permukaan kulit atau mukosa yang dilanjutkan dengan fase kolonisasi, pembentukan biofilm, replikasi, dan peyebaran toksin yang merupakan langkah awal dalam patogenesis banyak penyakit menular^[3]. Kelangsungan hidup *Vibrio cholerae* di usus bergantung pada kemampuannya untuk melekat dan berkoloni pada permukaan sel. Studi terbaru menunjukkan bahwa *Vibrio cholerae* mengeluarkan protein yang memediasi adhesi pada sel usus manusia. Protein ini ialah *GlcNAc binding protein A* (GbpA) yang dapat berikatan dengan *N-acetylglucosamine* (GlcNAc) yang mengandung karbohidrat seperti kitin, dan disekresikan oleh sistem sekresi tipe 2. Selain kitin, GbpA telah terbukti berikatan dengan musin yang juga mengandung GlcNAc sebagai bagian dari jaringan padat glikans terkait-O. GbpA disekresikan oleh *Vibrio cholerae* dan tampaknya memfasilitasi pertumbuhan bakteri baik di usus manusia maupun di *exoskeletons* organisme laut^[4].

Agen anti-adhesi merupakan strategi yang signifikan untuk memblokir atau mengobati infeksi bakteri serta mencegah infeksi, mengurangi virulensi, dan pembentukan biofilm. Agen ini menghambat perlekatan sel inang bakteri melalui interferensi dengan perakitan reseptor, rakitan adhesi reseptor, atau biosintesis adhesi reseptor inang^[5]. Terapi ini memiliki keunggulan dibandingkan antibiotik klasik melalui pemblokiran patogenesis tanpa menghancurkan bakteri dan

juga memiliki efek sinergis bila diaplikasikan dengan antibiotik.

Penelitian sebelumnya memperoleh data yang menunjukkan kelopak bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa*) memiliki banyak senyawa aktif, dan masih belum ditemukan data mengenai senyawa aktif spesifik yang dapat digunakan sebagai agen antiadhesi^[6]. Mohamed-Salem *et al* (2019) melaporkan bahwa Kelopak bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa*) diketahui mengandung *Flavonoid* yang berpotensi sebagai anti-adhesi. *Flavonoid* diduga dapat berikatan dengan protein adhesi bakteri, sehingga bakteri tidak dapat menempel pada mukosa atau epitel sel host^[7]. *Flavonoid* diketahui memiliki toksisitas sistemik yang lebih rendah dibandingkan dengan senyawa aktif antibakteri lainnya, senyawa ini juga banyak terlibat dalam mekanisme antibakteri seperti inhibisi *nucleic acid*, inhibisi fungsi membran sitoplasma serta memiliki efikasi *liposomal apigenin* yang baik terhadap bakteri gram positif dan negatif^[8]. Untuk mengetahui potensi antiadhesi senyawa tersebut, peneliti mengidentifikasi menggunakan pendekatan *in silico* metode *molecular docking* dengan menambatkan senyawa aktif dengan protein adhesi bakteri.

METODE PENELITIAN

Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode komputasi *molecular docking (in silico)* dengan penambatan senyawa aktif *Flavonoid* dari ekstrak kelopak bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa*) terhadap protein target *GbpA* sebagai agen antiadhesi bakteri *Vibrio cholerae* dengan *Floroquinolone ciprofloxacin* sebagai kontrol.

Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan November sampai dengan Desember 2020

Alat dan Bahan

Struktur senyawa aktif *flavonoid* kelopak bunga Rosella berjumlah 27 didapatkan dari *PubChem*. Struktur protein target (*GlcNAc-binding protein A*) yang digunakan adalah protein adhesi *Vibrio cholerae* dengan kontrol obat *Floroquinolone ciprofloxacin* diunduh dari *RSCB.org*. Perangkat keras komputer dengan spesifikasi RAM 4096 MB, Intel® core™ I3, CPU @2.0 GHz, Sistem operasi Microsoft Windows 10 Home Single Language 64-bit, koneksi internet dan *software* berbasis *web*

autodock 4.0 pada docking server (<http://www.dockingserver.com>).

Tabel 1 Daftar ligan, senyawa aktif dan protein target

Golongan	Nama Struktur 3D
Kontrol Obat	Floroquinolone ciprofloxacin
Ligan	2-O-trans-Caffeoyl-hydroxycitric acid
	4-Caffeoylquinic acid (Cryptochlorogenic acid)
	5-Caffeoylquinic acid
	5-Hydroxymethylfurfural
	5-O-Caffeoylshikimic acid
	Caffeic acid
	Caffeoylquinic acid isomer (Isochlorogenic acid)
	Chlorogenic acid
	Coumaroylquinic acid
	Cyclohexanecarboxylic acid
	4-((3,4-dihydroxyphenyl)-1-oxo-2opropenyl)oxy)-1,3,5-trihydroxy Feruloyl derivative (1-O-Feruloyl-beta-D-glucose)
	Feruloyl quinic acid derivative (4-O-Feruloyl-D-quinic acid)
	Gallic Acid
	Galloyl ester (Epicatechin-3-O-gallate)
	Kaempferol-3-glucoside
	Kaempferol-3-O-rutinoside (Nicotiflorin)
	Leucoside(kaempferol-3-O-sambubioside)
	Methyl gallate
	Myricetin
	Protocatechuic acid glucoside
	Protocatechuic Acid
	Quercetin derivative
	Quercetin
	Quercetin-3-glucoside
	Quercetin-3-rutinoside
	Quercetin-3-sambioside
Tilioside	
Protein Targe	GbpA <i>Vibrio cholerae</i>

Uji *in silico* Senyawa Aktif Flavonoid kelopak bunga Rosella terhadap protein adhesi GbpA *Vibrio cholerae*

Senyawa ligan diunduh di PubChem kemudian dilakukan uji *molecular docking* menggunakan *docking server*. *Docking server* dapat diakses di (<http://www.dockingserver.com>).

Teknik Analisis Data

Hasil uji *in silico* diamati dengan parameter energi ikatan bebas, konstanta inhibisi, interaksi permukaan dan residu asam amino antara ligan dan protein target

HASIL PENELITIAN

Hasil dan Analisa Data Uji Molecular Docking Senyawa Aktif flavonoid kelopak bunga Rosella terhadap Protein Target GbpA *Vibrio cholerae*.

Hasil uji *molecular docking* dari senyawa aktif flavonoid kelopak bunga Rosella terhadap protein target GbpA *Vibrio cholerae* terdapat pada tabel 2. Tabel 2 menampilkan data dari lima senyawa yang memiliki nilai afinitas tertinggi dibanding kontrol serta satu senyawa yang memiliki nilai afinitas terburuk dibanding kontrol.

Energi bebas yang dihasilkan dari interaksi lima senyawa aktif terbaik terhadap protein target dari terkecil hingga terbesar adalah *Quercetin-3-rutinoside*, *Leucoside (kaempferol -3-O-sambubioside)*, *Quercetin-3-sambioside*, *Cyclohexanecarboxylic acid 4-((3,4-dihydroxyphenyl)-1-oxo-2opropenyl)oxy)-1,3,5-trihydroxy*, dan *5-Caffeoylquinic acid*. Energi bebas terbesar dibanding senyawa lain ialah *5-Hydroxymethylfurfural*. Data tersebut menunjukkan spontanitas dan stabilitas ikatan ligan dan protein yang terjadi pada penelitian ini.

Nilai konstanta inhibisi (Ki) senyawa aktif terhadap protein target pada tabel 2 menunjukkan Ki dari tekecil hingga terbesar adalah *Quercetin-3-rutinoside*, *Leucoside (kaempferol -3-O-sambubioside)*, *Quercetin-3-sambioside*, *Cyclohexanecarboxylic acid, 4-((3,4-dihydroxyphenyl)-1-oxo-2opropenyl)oxy)-1,3,5-trihydroxy*, dan *5-Caffeoylquinic acid*. Nilai Ki terbesar dengan satuan makro ditemukan pada senyawa *5-Hydroxymethylfurfural*. Data tersebut menunjukkan besar hambatan antara ikatan ligan dan protein target.

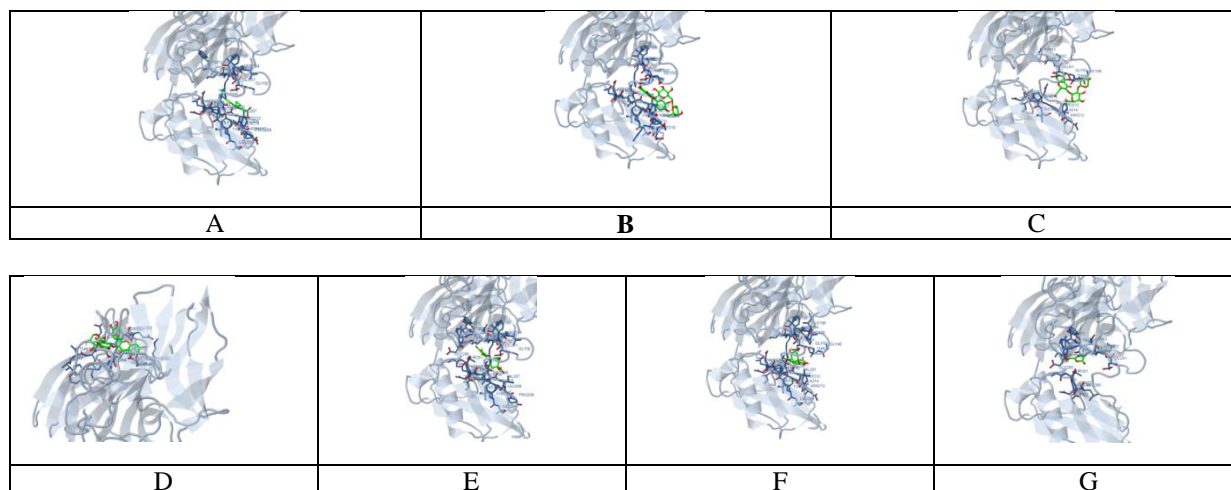
Nilai interaksi permukaan senyawa aktif terhadap protein target pada tabel 2 menunjukkan *Quercetin-3-rutinoside*, *Cyclohexanecarboxylic acid, 4-((3,4-dihydroxyphenyl)-1-oxo-2opropenyl)oxy)-1,3,5-trihydroxy*, dan *5-Caffeoylquinic acid* memiliki nilai yang lebih besar dibanding dengan senyawa aktif flavonoid lainnya serta kontrol. Data menunjukkan besar nilai interaksi yang akan mempengaruhi peluang terjadinya interaksi ligan-protein.

Residu asam amino senyawa aktif terhadap protein target pada tabel 2 menunjukkan jumlah residu asam amino pada ikatan ligan dan protein target. Setiap senyawa aktif yang diuji sebagian besar memiliki residu asam amino yang sama dengan kontrol, kecuali senyawa *Quercetin-3-sambioside*, dan *5-Hydroxymethylfurfural* yang memiliki residu asam amino berbeda dengan kontrol. Senyawa *Quercetin-3-rutinoside*, *Leucoside(kaempferol-3-O-sambubioside)*, *Cyclohexanecarboxylic acid, 4-((3,4-dihydroxyphenyl)-1-oxo-2opropenyl)oxy)-1,3,5-trihydroxy*, dan *5-Caffeoylquinic acid* diketahui selain berikatan dengan sisi aktif yang sama dengan kontrol, senyawa ini juga dapat berikatan pada residu asam amino yang lain

Tabel 2 Hasil Analisis Energi Ikatan Bebas (ΔG), Konstanta Inhibisi (Ki), Nilai Interaksi Permukaan, dan Residu Asam Amino Non-spesifik Docking Senyawa Aktif flavonoid kelopak bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa*) dan Floroquinolone ciprofloxacin terhadap GbpA *Vibrio cholerae*

Ligan	CID	Energi ikatan bebas (kcal/mol)	Konstanta Inhibisi	Interaksi Permukaan (Å)	Residu Asam Amino	Jumlah residu asam amino
<i>Floroquinolone ciprofloxacin</i> (K)	24797519	-6,72	11.94 μ M	707,57	Hidrogen: TYR295, GLU51 Polar: LEU280 Hydrophobic : LEU208, PRO213, PRO293 Lain-lainnya: LYS200	7
<i>Quercetin-3-rutinoside</i>	5280805	-10.48	20.97 nM	837,691	Hidrogen : LYS200* Polar : ASN212, GLU51* , ASP202 Hidrofobik : LEU208* , PRO213* Lain-lainnya : TYR295*	7
<i>Leucoside(kaempferol-3-O-sambubioside)</i>	44566720	-9.46	117.12 nM	664,265	Polar : GLN216 Hidrofobik : PRO213* Lain-lainnya : GLU51* , LYS52, PRO293*	5
<i>Quercetin-3-sambioside</i>	5487635	-8,89	306.61 nM	623.319	Polar : GLU380, SER364, SER382 Hidrofobik : PRO361 Lain-lainnya: ALA363, LEU379	6
<i>Cyclohexanecarboxylic acid, 4-((3,4-dihydroxyphenyl)-1-oxo-2opropenyl)oxy)-1,3,5-trihydroxy</i>	630	-7,24	4.95 μ M	803.178	Polar : LYS103, GLN279, THR291, LYS295, GLU51* , THR54 Hydrophobic : VAL102, LEU280* Lain lain : LEU208* , GLN216	10
<i>5-Caffeoylquinic acid</i>	129010242	-7,04	6.91 μ M	768,236	Polar : LYS200* , TYR295* Hydrophobic : LEU280* , PRO213* , PRO293* Lain lain : GLU51* , LYS103, THR49, PRO105 , GLN216	10
<i>5-Hydroxymethylfurfural</i>	237332	-3,96	1.26 mM	402,4	Hidrogen : THR291 Polar : GLN279 Hidrofobik : VAL102 Lain-lainnya : THR54	4

Keterangan : K, Kontrol; *, persamaan ikatan dengan kontrol



Gambar 1. Visualisasi Interaksi Kontrol, Ligan dan Protein

Gambar 1 menunjukkan interaksi kontrol, 5 senyawa dengan afinitas terbaik dan 1 senyawa dengan afinitas terburuk terhadap protein target

GbpA *Vibrio cholerae* yang diperoleh dari proses docking menggunakan web www.dockingserver.com. (A) Gambar ikatan ligan

Floroquinolone ciprofloxacin dengan protein adhesi GbpA *Vibrio cholerae*, (B) Gambar ikatan senyawa aktif *Quercetin-3-rutinoside* dengan protein adhesi GbpA *Vibrio cholerae*, (C) Gambar ikatan senyawa aktif *Leucoside(kaempferol-3-O-sambubioside)* dengan protein adhesi GbpA *Vibrio cholerae*, (D) ikatan senyawa aktif *Quercetin-3-sambioside* dengan protein adhesi GbpA *Vibrio cholerae*, (E) Gambar ikatan senyawa aktif *Cyclohexanecarboxylic acid, 4-((3,4-dihydroxyphenyl)-1-oxo-2opropenyl)oxy)-1,3,5-trihydroxy* dengan protein adhesi GbpA *Vibrio cholerae*, (F) Gambar ikatan senyawa aktif *5-Caffeoylquinic acid* dengan protein adhesi GbpA *Vibrio cholerae*, dan (G) Gambar ikatan senyawa aktif *5-Hydroxymethylfurfural* dengan protein adhesi GbpA *Vibrio cholerae*.

PEMBAHASAN

Penilaian Potensi Antiadhesi Senyawa Aktif *Flavonoids* Kelopak Bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa*) Terhadap Protein Target GbpA *Vibrio cholerae*

Potensi antiadhesi senyawa aktif *flavonoids* kelopak bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa*) dinilai menggunakan metode *molecular docking*, metode ini bertujuan untuk memprediksi ikatan antara ligan senyawa aktif *flavonoids* dan protein target *GbpA Vibrio cholerae* dengan melihat afinitas dan interaksi ikatan. *Molecular docking* merupakan prosedur komputasi untuk melihat apakah suatu senyawa/obat dapat menimbulkan efek biologis ketika ligan berikatan dengan reseptor spesifik dan menimbulkan interaksi obat/ligan reseptor^[9]. Afinitas merupakan kemampuan ligan/obat berikatan dengan reseptor target protein. Afinitas ikatan ligan-protein pada *molecular docking* dapat dinilai dari empat parameter seperti energi ikatan bebas, konstanta inhibisi, interaksi permukaan, dan residu asam amino^[10].

Energi ikatan bebas (*free energy of binding / ΔG*) merupakan energi yang digunakan untuk membentuk ikatan. Ikatan dikatakan semakin spontan dan stabil jika nilai energi ikatan bebas semakin rendah. Nilai energi ikatan bebas juga dapat mempengaruhi afinitas ikatan atau kemampuan dalam berikatan. Semakin rendah nilai energi ikatan bebas maka nilai afinitas ikatan ligan dan reseptor semakin tinggi. Nilai energi ikatan bebas yang rendah mampu berikatan dengan protein target dengan kuat dan menimbulkan potensi aktifitas biologis^[11].

Interaksi permukaan (*surface interaction*) merupakan peluang terjadinya pengenalan ligan dan protein target yang akan mempengaruhi ikatan antara ligan dan protein target. Interaksi permukaan dipengaruhi oleh ukuran molekul ligan, semakin luas permukaan molekul semakin tinggi peluang untuk terjadinya ikatan antara ligan dan protein target^[10].

Konstanta inhibisi (*Inhibition constant=Ki*) merupakan nilai yang menunjukkan hambatan antara ligan dan protein target. Semakin rendah nilai konstanta inhibisi menunjukkan semakin kecil hambatan yang terjadi dalam ikatan ligan-protein. Kompleks senyawa-reseptor dikatakan memiliki afinitas ikatan yang baik jika memiliki nilai *Ki* pada skala nanomolar^[12].

Residu asam amino merupakan data yang menggambarkan kesamaan *active site* senyawa aktif dengan kontrol^[10]. Senyawa aktif diperkirakan memiliki ikatan yang kuat dengan reseptor target jika dapat berikatan kuat melalui ikatan hidrogen dan dapat berikatan dengan salah satu residu asam amino yang sama dari sisi aktif^[11]. Ikatan hidrogen dihasilkan dari gaya fisik yang sama seperti semua interaksi antarmolekul. Dua monomer ketika bersatu membentuk ikatan hidrogen, struktur ini kemungkinan besar akan memiliki energi potensial permukaan yang minimum^[15].

Afinitas *Floroquinolone ciprofloxacin*

Terapi antiadhesi secara umum diketahui efektif dalam mengganggu perakitan reseptor inang, perakitan adhesi, atau biosintesis adhesi dari bakteri. Antibodi atau agen dalam melawan adhesi bakteri diketahui dapat memblokir epitop permukaan yang diperlukan untuk proses pengikatan protein bakteri dengan sel inang. Agen ini memiliki kemampuan dalam menargetkan sifat virulensi bakteri seperti adhesi, kolonisasi, invasi, dan produksi racun^[13]. Penelitian ini menggunakan *Floroquinolone ciprofloxacin* yang merupakan salah satu pilihan pengobatan antibiotik terhadap *Vibrio cholerae*. *Floroquinolone ciprofloxacin* diduga kuat memiliki kemampuan dalam menghambat proses adhesi dengan cara mengubah sifat fisiokimia permukaan bakteri sehingga dapat menurunkan adhesi bakteri ke sel inang^[14]. Hal tersebut menjadi dasar peneliti memakai *Floroquinolone ciprofloxacin* sebagai kontrol dalam penelitian ini.

Berdasarkan **tabel 2**, uji *molecular docking Floroquinolone ciprofloxacin* terhadap protein target *GbpA Vibrio cholerae* mendapatkan hasil nilai energi ikatan bebas sebesar -6,72 kcal/mol, dengan konstanta inhibisi 11.94 uM. Interaksi permukaan pada ikatan tersebut adalah 707,57 Å dan juga terdapat 7 residu asam amino yaitu TYR295, GLU51, LEU280, LEU208, PRO213, PRO293, dan LYS200. *Floroquinolone ciprofloxacin* diduga memiliki potensi antiadhesi ketika berikatan dengan 7 residu asam amino protein target *GbpA Vibrio cholerae*. Hasil inilah yang akan dibandingkan dengan ligan senyawa aktif *Flavonoid* kelopak bunga Rosella untuk menilai afinitas ikatan.

Afinitas Senyawa Aktif *Quercetin-3-rutinoside*

Berdasarkan **tabel 2**, uji *molecular docking* menunjukkan nilai energi bebas yang diperoleh dari penambatan *Quercetin-3-rutinoside* dengan protein adhesi GbpA *Vibrio cholerae* memiliki nilai terkecil dibanding kontrol dan senyawa lainnya. Peneliti menduga bahwa ikatan yang terjadi pada ikatan tersebut terjadi secara spontan dan dapat berikatan dengan stabil melebihi kontrol dan senyawa lainnya. Nilai konstanta inhibisi yang dihasilkan menunjukkan nilai terkecil dibanding dengan kontrol dan senyawa lain. Peneliti menduga ikatan senyawa ini dapat berikatan secara setabil, mengingat nilai konstanta inhibisi yang kecil akan menciptakan ikatan ligan-protein yang stabil. Nilai Interaksi permukaan yang ditemukan lebih besar dari kontrol. Peneliti menduga senyawa ini memiliki peluang yang tinggi untuk terjadinya ikatan antara ligan dan protein target. Senyawa ini berikatan dengan 7 asam amino yang 5 diantaranya sama dengan kontrol (LYS200, GLU51, LEU208, PRO213, dan TYR295). Peneliti menduga senyawa ini memiliki potensi yang hampir mirip dengan kontrol serta memungkinkan memiliki potensi lain ketika berikatan dengan asam amino yang berbeda dengan kontrol. Senyawa ini merupakan senyawa dengan nilai afinitas terbaik dibanding dengan kontrol dan senyawa lain, dilihat dari nilai energi ikat bebas dan konstanta inhibisi yang terkecil dibanding lainnya serta nilai interaksi permukaan yang dihasilkan merupakan nilai terbesar dibanding dengan senyawa lain.

Afinitas Senyawa Aktif *Leucoside(kaempferol-3-O-sambubioside)*

Berdasarkan **tabel 2** uji *molecular docking* menunjukkan nilai energi bebas yang diperoleh dari penambatan *Leucoside (kaempferol-3-O-sambubioside)* dengan protein adhesi GbpA *Vibrio cholerae* lebih kecil dibandingkan kontrol. Peneliti menduga bahwa ikatan yang terjadi pada ikatan tersebut terjadi secara spontan dan dapat berikatan dengan stabil melebihi kontrol. Nilai konstanta inhibisi yang dihasilkan menunjukkan nilai lebih kecil jika dibandingkan dengan kontrol. Peneliti menduga ikatan senyawa ini dapat berikatan secara setabil, mengingat nilai konstanta inhibisi yang kecil akan menciptakan ikatan ligan-protein yang stabil. Nilai Interaksi permukaan yang ditemukan lebih besar dari kontrol. Peneliti menduga senyawa ini memiliki peluang yang tinggi untuk terjadinya ikatan antara ligan dan protein target. Senyawa ini

berikatan dengan 5 asam amino yang 3 diantaranya sama dengan kontrol (PRO213, GLU51, dan PRO293). Peneliti menduga senyawa ini memiliki potensi yang hampir mirip dengan kontrol serta memungkinkan memiliki potensi lain ketika berikatan dengan asam amino yang berbeda dengan kontrol.

Afinitas Senyawa Aktif *Quercetin-3-sambioside*

Berdasarkan **tabel 2**, uji *molecular docking* menunjukkan nilai energi bebas yang diperoleh dari penambatan *Quercetin-3-sambioside* dengan protein adhesi GbpA *Vibrio cholerae* lebih kecil dibandingkan kontrol. Peneliti menduga bahwa ikatan yang terjadi pada ikatan tersebut terjadi secara spontan dan dapat berikatan dengan stabil. Nilai konstanta inhibisi yang dihasilkan menunjukkan nilai lebih kecil jika dibandingkan dengan kontrol. Peneliti menduga ikatan senyawa ini dapat berikatan secara setabil, mengingat nilai konstanta inhibisi yang kecil akan menciptakan ikatan ligan-protein yang stabil. Nilai Interaksi permukaan yang ditemukan lebih kecil dari kontrol. Peneliti menduga senyawa ini memiliki peluang yang lebih rendah untuk terjadinya ikatan antara ligan dan protein target dibanding kontrol. Senyawa ini berikatan dengan 6 asam amino yang berbeda dengan kontrol. Peneliti menduga senyawa ini memiliki afinitas yang baik dalam berikatan dengan protein target, namun memungkinkan memiliki potensi yang berbeda dengan kontrol.

Afinitas Senyawa Aktif *Cyclohexanecarboxylic acid 4-((3,4-dihydroxyphenyl)-1-oxo-2opropenyl)oxy)-1,3,5-trihydroxy*

Berdasarkan **tabel 2**, uji *molecular docking* menunjukkan nilai energi bebas yang diperoleh dari penambatan *Cyclohexanecarboxylic acid, 4-((3,4-dihydroxyphenyl)-1-oxo-2opropenyl)oxy)-1,3,5-trihydroxy* dengan protein adhesi GbpA *Vibrio cholerae* lebih kecil dibandingkan kontrol. Peneliti menduga bahwa ikatan yang terjadi pada ikatan tersebut terjadi secara spontan dan dapat berikatan dengan stabil. Nilai konstanta inhibisi yang dihasilkan menunjukkan nilai lebih kecil jika dibandingkan dengan kontrol. Peneliti menduga ikatan senyawa ini dapat berikatan secara setabil, mengingat nilai konstanta inhibisi yang kecil akan menciptakan ikatan ligan-protein yang stabil. Nilai Interaksi permukaan yang ditemukan lebih besar dari kontrol. Peneliti menduga senyawa ini memiliki peluang yang tinggi untuk terjadinya ikatan antara ligan dan protein target. Senyawa ini berikatan

dengan 10 asam amino yang diantaranya terdapat 2 asam amino yang sama dengan kontrol (LEU280 dan LEU208). Peneliti menduga senyawa ini memiliki potensi yang hampir mirip dengan kontrol serta memungkinkan memiliki potensi lain ketika berikatan dengan asam amino yang berbeda dengan kontrol.

Afinitas Senyawa Aktif 5-Caffeoylquinic acid

Berdasarkan **tabel 2**, uji *molecular docking* menunjukkan nilai energi bebas yang diperoleh dari penambatan 5-Caffeoylquinic acid dengan protein adhesi GbpA *Vibrio cholerae* lebih kecil dibandingkan kontrol. Peneliti menduga bahwa ikatan yang terjadi pada ikatan tersebut terjadi secara spontan dan dapat berikatan dengan stabil. Nilai konstanta inhibisi yang dihasilkan menunjukkan nilai lebih kecil jika dibandingkan dengan kontrol. Peneliti menduga ikatan senyawa ini dapat berikatan secara setabil, mengingat nilai konstanta inhibisi yang kecil akan menciptakan ikatan ligan-protein yang stabil. Nilai Interaksi permukaan yang ditemukan lebih besar dari kontrol. Peneliti menduga senyawa ini memiliki peluang yang tinggi untuk terjadinya ikatan antara ligan dan protein target. Senyawa ini berikatan dengan 10 residu asam amino yang diantaranya terdapat 6 asam amino yang sama dengan kontrol (LYS200, TYR295, LEU280, PRO213, PRO293, dan GLU51). Peneliti menduga senyawa ini memiliki potensi yang hampir mirip dengan kontrol serta memungkinkan memiliki potensi lain ketika berikatan dengan asam amino yang berbeda dengan kontrol.

Afinitas Senyawa Aktif 5-Hydroxymethylfurfural

Berdasarkan **tabel 2**, uji *molecular docking* menunjukkan nilai energi bebas yang diperoleh dari penambatan 5-Hydroxymethylfurfural dengan protein adhesi GbpA *Vibrio cholerae* lebih besar dibandingkan kontrol. Peneliti menduga bahwa ikatan yang terjadi pada ikatan tersebut terjadi secara spontan dan dapat berikatan dengan stabil karena masih bernilai negatif. Nilai konstanta inhibisi yang dihasilkan menunjukkan nilai lebih besar jika dibandingkan dengan kontrol. Peneliti menduga ikatan senyawa ini dapat berikatan tidak setabil, mengingat nilai konstanta inhibisi yang besar akan menciptakan ikatan ligan-protein yang kurang stabil. Nilai Interaksi permukaan yang ditemukan lebih kecil dari kontrol. Peneliti menduga senyawa ini

memiliki peluang yang lebih kecil untuk terjadinya ikatan antara ligan dan protein target. Senyawa ini berikatan dengan 4 residu asam amino yang jauh berbeda dengan kontrol. Peneliti menduga senyawa ini kurang berpotensi sebagai agen antiadhesi karena memiliki nilai afinitas yang buruk serta memungkinkan memiliki potensi lain ketika berikatan dengan asam amino yang berbeda dengan kontrol. Senyawa ini memiliki nilai afinitas terburuk dibanding dengan kontrol dan senyawa lainnya, dilihat dari nilai energi ikat bebas dan konstanta inhibisi yang terbesar serta nilai interaksi permukaan yang terkecil.

Kesimpulan

Kelopak bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa*) mampu berpotensi sebagai antiadhesi melalui pengikatan dengan protein adhesin GbpA *Vibrio cholerae*.

Berdasarkan penilaian nilai energi ikat bebas, konstanta inhibisi dan interaksi permukaan dari senyawa aktif kelopak bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa*) yang diidentifikasi menunjukkan senyawa *Quercetin-3-rutinoside* memiliki nilai afinitas terbaik dibanding kontrol dan senyawa lainnya. *Quercetin-3-rutinoside* diketahui memiliki nilai energi ikatan bebas dan nilai konstanta inhibisi terkecil serta nilai interaksi permukaan terbesar dibanding senyawa lain.

Saran

Peneliti menyarankan hal – hal berikut untuk menunjang penelitian selanjutnya guna pengembangan dan kemajuan ilmu pengetahuan.

1. Diperlukan penelitian GCMS dan LCMS untuk memastikan jumlah kadar senyawa aktif yang terkandung dalam kelopak bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa*).
2. Disarankan melakukan studi *in vitro* mengenai potensi anti adhesi kelopak bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa*) terhadap kolonisasi bakteri *Vibrio cholerae*.

UCAPAN TERIMAKASIH

Terima kasih disampaikan kepada IOM dan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang, serta tim kelompok penelitian yang telah membantu penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Osunla, C. A, and Okoh, A. I. *Vibrio* Pathogens: A Public Health Concern in Rural Water Resources in Sub-Saharan Africa. International journal of

- environmental research and public health. 2017. 14(10): 1188.
2. Harris, J.B., LaRocque, R.C., Qadri, F., Ryan, E.T, and Calderwood, S.B. Cholera. *The Lancet*. 2012. 379: 2466–2476.
 3. Szymanski C.M., Schnaar R.L., Aebi M. Bacterial and Viral Infections. 3rd edition. *Essentials of Glycobiology*, Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press. 2017. Chapter 42.
 4. Wong E., Vaaje-Kolstad G., Ghosh A., Hurtado-Guerrero R., Konarev PV, Ibrahim A.F.M., Svergun D.I., Eijssink V.G.H., Chatterjee N.S, and van Aalten D.M.F. The Vibrio cholerae Colonization Factor GbpA Possesses a Modular Structure that Governs Binding to Different Host Surfaces. *PLOS Pathogens*. 2012. 8(1): e1002373.
 5. Madle W.K., Ajeel M.A., Alkataan M.A., Ajeel A.A., and Abd-alwahab W.I.A. Anti-adhesion therapy, a promising alternative in the infections treatment. *Iraqi Journal of Pharmacy*. 2018. 15(1): 46-60.
 6. Nurnasari, Elda and Khuluq, A. Potensi Diversifikasi Rosela Herbal (*Hibiscus sabdariffa* L.) untuk Pangan dan Kesehatan. *Buletin Tanaman Tembakau, Serat & Minyak Industri*. 2018. (9): 82.
 7. Mohamed-Salem, R., Rodríguez, F.C., Nieto-Pelegriñ E., Conde-Valentín B., Rumbero A, and Martínez-Quiles N. Aqueous extract of *Hibiscus sabdariffa* inhibits pedestal induction by enteropathogenic *E. coli* and promotes bacterial filamentation in vitro. *PLOS ONE*. 2019. 14(3): e0213580.
 8. Adamczak, A., Ożarowski, M., and Karpiński, T. M. Antibacterial Activity of Some Flavonoids and Organic Acids Widely Distributed in Plants. *Journal of clinical medicine*. 2019. 9(1) :109.
 9. Latour RA. Perspectives on the simulation of protein–surface interactions using empirical force field methods. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2014.1(0):25–37
 10. Mubarika, S.A.Z., Dewi, A.R., and Damayanti D.S. In Silico Study: Anthelmintic Potential of Garlic’s Active Compound (*Allium sativum* L.) by inhibiting Acetylcholinesterase, Beta tubulin and activate Voltage dependent L type Calcium Channel. Faculty of Medicine University of Islam Malang. 2019. 83-93
 11. Purnomo R.Y., Hakim R., and Damayanti D.S. Antimalarial Potential of Azadiractin, Gedunin, and Nimbolideto Bind PfATP6and Inhibit Lactate Dehydrogenase : In Silico Study. Faculty of Medicine University of Islam Malang. 2019. 199-204
 12. Mardianingrum R., Herlina T., and Supratman U. Isolasi dan Molecular Docking Senyawa 6,7-Dihidro-17-Hidroksierisotrin dari Daun Dadap Belendung (*Erythrina poeppigiana*) Terhadap Aktivitas Sitotoksik Antikanker Payudara MCF-7. *Chimica et Natura Acta*. 2015. 3(3) : 90-93
 13. Asadi, A., Razavi, S., Talebi, M. *et al*. A review on anti-adhesion therapies of bacterial diseases. *Infection*. 2019. 47 : 13–23.
 14. Krachler, A. M., and Orth, K. Targeting the bacteria-host interface: strategies in anti-adhesion therapy. *Virulence*. 2013. 4(4) : 284–294.
 15. Szalewicz, K. Hydrogen Bond. *Encyclopedia of Physical Science and Technology*. 2003. 505–538.